

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 8 月 29 日 (29.08.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/066423 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 319/14, 323/03, C07D 403/12 (72) 発明者: および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岡野 一哉  
(21) 国際出願番号: PCT/JP02/01558 (OKANO, Kazuya) [JP/JP]; 〒300-0332 茨城県 稲敷  
郡 阿見町中央八丁目 3 番 1 号 三菱化学株式会社  
(22) 国際出願日: 2002 年 2 月 21 日 (21.02.2002) 内 Ibaraki (JP). 何 良友 (HE, Liangyou) [CN/JP]; 〒  
305-0061 茨城県 つくば市 稲荷前 9-1 1 パークビ  
(25) 国際出願の言語: 日本語 アつくば 1-1 0 5 Ibaraki (JP).  
(26) 国際公開の言語: 日本語 (74) 代理人: 小栗 昌平, 外(OGURI, Shohei et al.); 〒107-  
6028 東京都港区 赤坂一丁目 1 2 番 3 2 号 アーク森  
ビル 2 8 階 栄光特許事務所 Tokyo (JP).  
(30) 優先権データ: (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
特願 2001-46036 2001 年 2 月 22 日 (22.02.2001) JP BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
特願 2001-46037 2001 年 2 月 22 日 (22.02.2001) JP DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
特願 2001-318198 2001 年 10 月 16 日 (16.10.2001) JP ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱化 LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
学株式会社 (MITSUBISHI CHEMICAL CORPORA- OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TION) [JP/JP]; 〒100-0005 東京都千代田区丸の内二 TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.  
丁目 5 番 2 号 Tokyo (JP). (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許

/続葉有/

(54) Title: PROCESS FOR PREPARATION OF POLYFLUOROALKYLSULFENYL COMPOUNDS

(54) 発明の名称: ポリフルオロアルキルスルフェニル化合物の製造法

(57) Abstract: The invention aims at providing a process for preparation of polyfluoroalkylsulfenyl compounds by polyfluoroalkylation of a disulfide with a polyfluoroalkyl halide in the presence of an industrially easy-to-use assistant and a process for synthesis of benzyl difluoromethyl sulfide in a high yield by using an industrially easy-to-use solvent. Specifically, a process for preparation of polyfluoroalkylsulfenyl compounds, characterized by reacting a disulfide with both at least one member selected from among hydrazine and metal borohydrides and a polyfluoroalkyl halide.

(57) 要約:

本発明は、ジスルフィドを原料とし、工業上の使用が容易な助剤の存在下にハロゲン化ポリフルオロアルキルによるポリフルオロアルキル化反応を行い、ポリフルオロアルキルスルフェニル体を得ることおよび、工業的に使用しやすい溶媒を用いて収率良くベンジル（ジフルオロメチル）スルフィドを合成する方法を提供することを課題とする。

本発明は、ジスルフィドに、ヒドラジンおよび金属ボロヒドリドから選ばれる 1 以上およびハロゲン化ポリフルオロアルキルを反応させることを特徴とするポリフルオロアルキルスルフェニル化合物の製造法である。

WO 02/066423 A1



(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

## 明 細 書

## ポリフルオロアルキルスルフェニル化合物の製造法

## &lt;技術分野&gt;

本発明は医薬品として有用なポリフルオロアルキルスルフェニル誘導体の製造法およびジフルオロメチルスルフェニル誘導体の製造に用いられるジフルオロメチルスルフェニルクロリドの前駆体として有用なベンジル（ジフルオロメチル）スルフィドの製造方法、並びに、特に農薬および動物薬として有用な 1-アリールー 3-シアノー 4-トリフルオロメチルスルフェニルピラゾール誘導体に関するものである。

## &lt;背景技術&gt;

近年ポリフルオロアルキルスルフェニル基、特にトリフルオロメチルスルフェニル基（ $\text{CF}_3\text{S}$ ）、ジフルオロメチルスルフェニル基（ $\text{CF}_2\text{HS}$ ）を有する化合物が特異的な生物活性を有することから注目されている。特にトリフルオロメチルスルフェニル基を有するピラゾール誘導体およびジフルオロメチルスルフェニル基を有するピラゾール誘導体（特開昭 62-228065 号公報、特開昭 63-316771 号公報、特開平 3-118369 号公報、特開平 10-338676 号公報）は殺虫剤として有用であり、有効なポリフルオロアルキルスルフェニル基導入法、特にトリフルオロメチルスルフェニル基およびジフルオロメチルスルフェニル基の導入法が求められている。

ポリフルオロアルキルスルフェニル基、例えば、トリフルオロメチルスルフェニル基の直接的な導入法としては、トリフルオロメチルスルフェニルクロリドを用いる方法（特許 2669538 号公報）が知られているが、原料として使用されるトリメチルスルフェニルクロリドが毒性を有しており工業化が困難である。また、トリフルオロメチルスルフェニル銅による求核置換反応（Synthesis, 1975, 721）、チオホスゲン／フッ化カリウムによる求核置換反応（J.Fluorine.Chem.,

1997, 169) も知られているが、反応試剤を工業的に製造することが困難という問題がある。

一般に、スルフィドはチオールとハロゲン化アルキルとの求核置換反応により製造することもできる。しかし、この求核置換反応は進行しにくく、特にトリフルオロメチルスルフェニル誘導体を製造するために必要なハロゲン化パーフルオロアルキルの場合には種々の活性化が必要なため、作業が繁雑であったり、活性化のために毒性物質を用られている。また、チオールは空気酸化によりジスルフィドに変化しやすく、工業的取り扱いに困難を生じる場合があり、さらに、臭気の問題もある。このため、この方法によりトリフルオロメチルスルフェニル誘導体を工業的に製造することは困難である。

原料としてチオールを用いる場合、一般的にはチオールはチオシアナートやジスルフィドなどの中間体を還元することにより製造されるので、工程が増加する。

チオシアノ基に対してポリフルオロアルキル化を行いポリフルオロアルキルスルフェニル基を導入する方法も知られている。たとえば、チオシアナート化合物にトリフルオロメチルトリメチルシランを作用させる方法 (Tetrahedron Lett., 1997, 65) が知られているが、原料として使用されるトリフルオロメチルトリメチルシランが高価であり、この方法によりトリフルオロメチルスルフェニル誘導体を工業的に製造することは困難である。

ジスルフィドを原料としてトリフルオロメチルスルフェニル誘導体を製造する方法は、原料の製造しやすさから見て有効である。

たとえば、特許第 2 7 4 6 7 0 7 号公報には、過剰量のギ酸ナトリウムおよび過剰量の二酸化硫黄を用い、ジスルフィドとハロゲン化トリフルオロメチルを反応させ、対応するトリフルオロメチルスルフェニル体を製造する方法が記載されている。しかしながら、二酸化硫黄は刺激性があり、また、環境に悪影響を与えるため、工業使用に問題がある。

また、特許第 2 7 4 6 7 0 7 号公報には、ハロゲン化トリフルオロメチルとして、臭化トリフルオロメチル以外の化合物を用いた例はない。臭化トリフルオロメチルはオゾン層を破壊するため製造が禁止されており、地球環境に有害な原料

を用いずに、工業的に実施できるトリフルオロメチルスルフェニル誘導体の製造方法が求められている。

ポリフルオロアルキルスルフェニル基、例えば、ジフルオロメチルスルフェニル基を導入する方法としては、ジフルオロメチルスルフェニルクロリドを用いる方法が有効であることが知られている。G.I.Moore, J.Org.Chem., 1979年, 44巻, 1708頁には、ジフルオロメチルスルフェニルクロリドは、ベンジル（ジフルオロメチル）スルフィドから合成でき、ベンジル（ジフルオロメチル）スルフィドは、ベンジルメルカプタンの塩とクロロジフルオロメタンを特定の溶媒及び水酸化ナトリウムの存在下で反応させると合成できることが記載されている。当該文献には、ベンジル（ジフルオロメチル）スルフィドを合成する際の反応溶媒としてN, N-ジメチルホルムアミド（以下「DMF」と略記する）を用いると収率が優れることが記載されている。しかしながら、DMFは皮膚、目、粘膜を刺激し、長期間の吸入により肝障害を起こすことが知られており、反応を工業的に実施するためには取り扱いが容易な溶媒への代替が求められている。また、さらなる収率の向上が求められている。

本発明は、ジスルフィドを原料とし、工業上の使用が容易な助剤の存在下にハロゲン化ポリフルオロアルキルによるポリフルオロアルキル化反応を行い、ポリフルオロアルキルスルフェニル体を得ることおよび、工業的に使用しやすい溶媒を用いて収率良くベンジル（ジフルオロメチル）スルフィドを合成する方法を提供することを課題とする。

#### <発明の開示>

本発明者らの検討の結果、ジスルフィドとハロゲン化ポリフルオロアルキルの反応において、ヒドラジンまたは金属ボロヒドリドの共存下に反応を行うことにより目的のポリフルオロアルキルスルフェニル体が見出され、第1の発明を完成させた。

また、ベンジルメルカプタンまたはその塩とクロロジフルオロメタンの反応において、反応溶媒としてアルコールと水の混合溶媒を用いることにより、目的の

ベンジル（ジフルオロメチル）スルフィドが収率よく得られることを見出し、第2の発明を完成させた。

すなわち、本発明の第1の要旨は、ジスルフィドに、ヒドラジンおよび金属ボロヒドリドから選ばれる1以上およびハロゲン化ポリフルオロアルキルを反応させポリフルオロアルキルスルフェニル化合物を得る方法に存する。

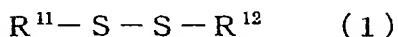
本発明の第2の要旨は、ベンジメルカプタンまたはその塩とクロロジフルオロメタンを溶媒及び塩基の存在下で反応させ、ベンジル（ジフルオロメチル）スルフィドを製造する方法において、溶媒としてアルコールと水の混合溶媒を用いることを特徴とするベンジル（ジフルオロメチル）スルフィドの製造方法に存する。

#### <発明を実施するための最良の形態>

以下、本発明を詳細に説明する。

まず、第1の発明を説明する。

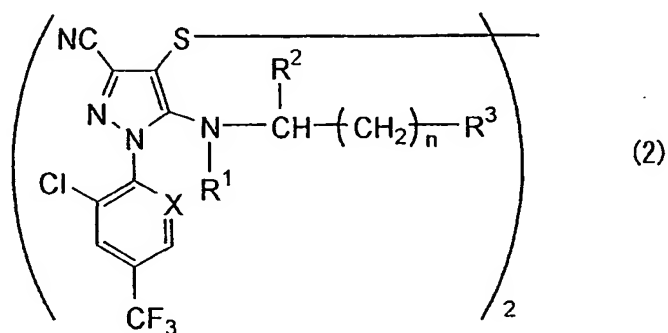
第1の発明において用いられるジスルフィドは、一般式（1）で表される。



$R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それぞれ独立して、炭素原子で硫黄原子と結合する基を表し、互いに結合して環を形成してもよい。炭素原子で硫黄原子と結合する基としては、アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基などが挙げられ、これらの基はさらに置換基を有していてもよい。 $R^{11}$  および  $R^{12}$  としては、具体的には、ジメチルジスルフィド、ジエチルジスルフィド、ジ-*n*-プロピルジスルフィド、ジイソプロピルジスルフィド、ジ-*n*-ブチルジスルフィド、ジ-*sec*-ブチルジスルフィド、ジイソブチルジスルフィド、ジ-*tert*-ブチルジスルフィド、ジ-*n*-アミルジスルフィド、ジイソアミルジスルフィド、ジ-*tert*-アミルジスルフィド、ジ-*n*-ヘプチルジスルフィド、ジ-*tert*-オクチルジスルフィド、ジ-*n*-デシルジスルフィド、ジ-*tert*-ドデシルジスルフィド、アリルジスルフィド、2-ヒドロキシエチルジスルフィド、シスタミン、メチルプロピルジスルフィド、ジシクロヘキシルジスルフィド、ジチオグリコー

ル酸、ジチオジプロピオン酸、シスチン、L-シスチン、D-シスチン、ホモシスチン、L-ホモシスチン、D-ホモシスチン、ペニシラミンジスルフィド、4, 4'-ジチオブタン酸、チオクト酸、ベンジルジスルフィド、ジフェニルジスルフィド、p-トリルジスルフィド、2, 2'-ジチオナフタレン、4-ニトロフェニルジスルフィド、2, 2'-ジチオ安息香酸、2, 2'-ジチオアニリン、2, 2'-ジチオピリジン、4, 4'-ジチオピリジン、6, 6'-ジチオニコチン酸、1, 2-ジチアン、trans-1, 2-ジチアン-4, 5-ジオール、ジフルフリルジスルフィド、2, 2'-ジチオビス(ベンゾチアゾール)などが挙げられる。

ジスルフィドとしては、好ましくは一般式(1)において $R^{11}$ と $R^{12}$ の少なくとも一方が置換されていてもよい複素環であるジスルフィドが挙げられる。複素環としては、ピラゾール、ピロール、イミダゾール、ピリジン、チオフェン、フランなどが挙げられる。ジスルフィドとしては、より好ましくは置換基を有するジ(ピラゾリル)ジスルフィドが挙げられる。置換基を有するジ(ピラゾリル)ジスルフィドから得られるトリフルオロメチルスルフェニル基を有するピラゾール誘導体は農薬および動物薬として有用である。ジスルフィドとしては、特に好ましくは一般式(2)または一般式(3)で表される化合物が挙げられる。

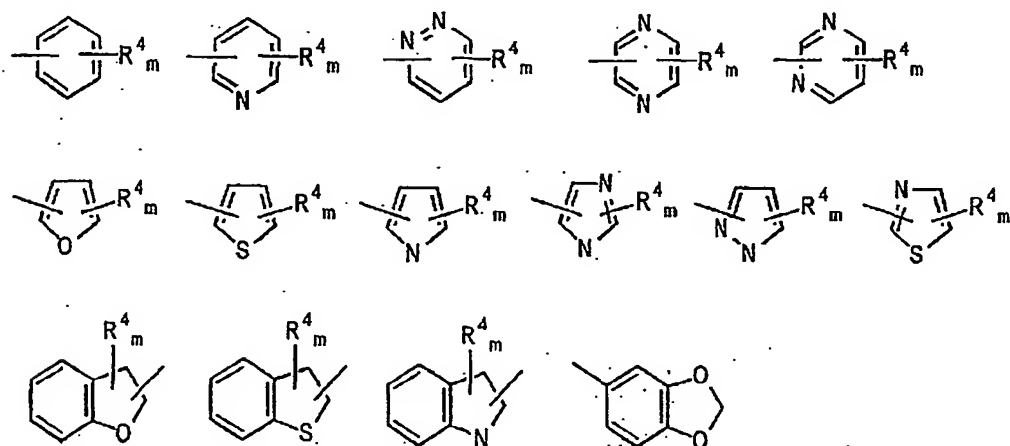


$R^1$ は、水素原子、C1～C4のアルキル基またはC2～C5のアシル基を示す。  
 $R^1$ は、具体的には、水素原子；メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基等のC

1～C 4の直鎖もしくは分岐鎖アルキル基；またはメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、n-プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、n-ブチルカルボニル基、イソブチルカルボニル基、sec-ブチルカルボニル基、t-ブチルカルボニル基等のC 1～C 4の直鎖もしくは分岐鎖アシル基を示す。

R<sup>2</sup>は、水素原子、水酸基またはC 1～C 4のアルキル基を示す。R<sup>3</sup>は、具体的には、水素原子；水酸基；またはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基等の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を示し、好ましくは水素原子を示す。

R<sup>3</sup>は水素原子、水酸基、C 1～C 4のアルキル基、C 1～C 4のハロアルキル基、C 1～C 4のアルコキシ基、置換されていてもよいフェノキシ基、C 1～C 4のハロアルコキシ基、C 1～C 4のアルキルスルフェニル基、C 1～C 4のアルキルスルフィニル基、C 1～C 4のアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアリール基またはヘテロアリール基を示す。R<sup>3</sup>として、好ましくは置換されていてもよいアリール基またはヘテロアリール基が例示され、特に好ましくは下記式で表される置換されていてもよいアリール基またはヘテロアリール基が例示される。



R<sup>4</sup>は、C 1～C 4のアルキル基、C 1～C 4のハロアルキル基、C 1～C 4のアルコキシ基、置換されていてもよいフェノキシ基、C 1～C 4のハロアルコキ



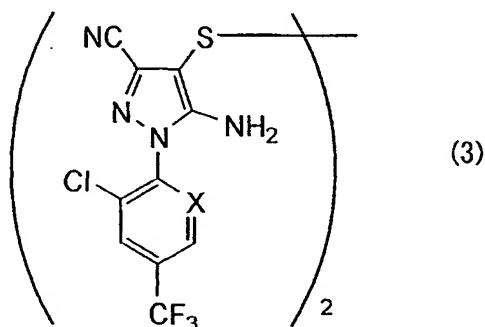
シ基、C 1～C 4のアルキルスルフェニル基、C 1～C 4のアルキルスルフィニル基、C 1～C 4のアルキルスルホニル基、ハロゲン原子、ニトロ基またはシアノ基を示す。

mは、0, 1または2を示す。

Xは、窒素原子またはハロゲン原子で置換された炭素原子を示し、好ましくはハロゲン原子で置換された炭素原子を示し、特に好ましくは塩素原子で置換された炭素原子を示す。

nは、0, 1または2を示し、好ましくは1を示す。

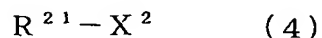
上記置換基の組み合わせの中で、好ましい化合物はビス（1－（2，6－ジクロロ－4－トリフルオロメチルフェニル）－3－カルボニトリル－5－（ピラジン－2－イルメチルアミノ）ピラゾール－4－イル）－ジスルフィドである。



Xは、窒素原子またはハロゲン原子で置換された炭素原子を示し、好ましくはハロゲン原子で置換された炭素原子を示し、特に好ましくは塩素原子で置換された炭素原子を示す。

これらのジスルフィドは二ナトリウムジスルフィド ( $\text{Na}_2\text{S}_2$ ) との縮合反応、一塩化硫黄との縮合反応、メルカプタンの酸化反応などにより合成することができる。

第1の発明において用いられるハロゲン化ポリフルオロアルキルは、一般式 (4) で表される。



$X^2$ は、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示し、好ましくは臭素原子またはヨウ素原子、より好ましくはヨウ素原子を示す。

$R^{21}$ は、ポリフルオロアルキル基を示す。ポリフルオロアルキル基とは、1個以上のフッ素原子により置換されたアルキル基である。ポリフルオロアルキル基のアルキル基の炭素数は、好ましくは1～20、より好ましくは1～10、特に好ましくは1である。 $R^{21}$ は、フッ素原子以外の置換基を有していてもよく、フッ素原子以外の置換基としては、好ましくはフッ素以外のハロゲン原子、酸素原子を有する置換基、窒素原子を有する置換基などが例示され、特に好ましくはフッ素以外のハロゲン原子が例示される。

$R^{21}$ は、好ましくはアルキル基上の全ての水素原子がハロゲン原子（但し、フッ素原子を1以上含む）で置換されているパーハロアルキル基、アルキル基上の水素原子の一部がハロゲン原子（但し、フッ素原子を1以上含む）で置換されているポリハロアルキル基が挙げられ、より好ましくはアルキル基上の全ての水素原子がフッ素原子で置換されているパーフルオロアルキル基、アルキル基上の水素原子の一部がフッ素原子で置換されているポリフルオロアルキル基が挙げられ、特に好ましくはパーフルオロアルキル基が挙げられる。

ハロゲン化パーフルオロアルキルとして具体的には、塩化トリフルオロメチル、臭化トリフルオロメチル、ヨウ化トリフルオロメチル、塩化ペンタフルオロエチル、臭化ペンタフルオロエチル、ヨウ化ペンタフルオロエチル、塩化ヘプタフルオロプロピル、臭化ヘプタフルオロプロピル、ヨウ化ヘプタフルオロプロピル、塩化ノナフルオロブチル、臭化ノナフルオロブチル、ヨウ化ノナフルオロブチル、塩化パーフルオロペンチル、臭化パーフルオロペンチル、ヨウ化パーフルオロペンチル、塩化パーフルオロヘキシル、臭化パーフルオロヘキシル、ヨウ化パーフルオロヘキシル、塩化パーフルオロヘプチル、臭化パーフルオロヘプチル、ヨウ化パーフルオロヘプチル、塩化パーフルオロオクチル、臭化パーフルオロオクチル、ヨウ化パーフルオロオクチル、塩化パーフルオロノニル、臭化パーフルオロノニル、臭化パーフルオロノニル、塩化パーフルオロドデシル、臭化パーフルオロドデシル、ヨウ化パーフルオロドデシル等が挙げられる。好ましくは塩化トリ

フルオロメチル、臭化トリフルオロメチル、ヨウ化トリフルオロメチルなどのハロゲン化トリフルオロメチルが用いられ、より好ましくは臭化トリフルオロメチルおよびヨウ化トリフルオロメチルであり、特に好ましくはヨウ化トリフルオロメチルが用いられる。

ハロゲン化ポリフルオロアルキルの使用量は、ジスルフィドに対し、通常2モル当量以上（すなわちイオウ原子に対して1モル当量以上）であり、通常20モル当量以下、好ましくは8モル当量以下（すなわちイオウ原子に対して4モル当量以下）である。未反応のハロゲン化ポリフルオロアルキルは揮発分離、蒸留、抽出などの方法で回収することができる。

第1の発明においては、ジスルフィドとハロゲン化ポリフルオロアルキルとの反応を、ヒドラジンまたは金属ボロヒドリの存在下に行うことを特徴とする。

ジスルフィドとハロゲン化ポリフルオロアルキルとの反応をヒドラジンの共存下に行う場合、ヒドラジンとしては、無水ヒドラジンおよびヒドラジン水和物を使用できるが、安全上好ましくはヒドラジン水和物を用いる。ヒドラジンの配合量は、ジスルフィドに対し、通常0.5モル当量以上、好ましくは1.5モル当量以上であり、通常10モル当量以下、好ましくは4モル当量以下である。ヒドラジンの場合、電子移動触媒を併用する必要がないという利点がある。

またヒドラジンの存在下に行われる、ジスルフィドとハロゲン化ポリフルオロアルキルとの反応は、塩基不存在下でも実施できるが、好ましくは塩基の存在下に行われる。塩基としては、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジンなどの有機塩基類、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、リン酸水素二カリウムなどの無機塩基類が例示されるが、好ましくは無機塩基類、より好ましくは炭酸カリウムが例示される。塩基の量は、ジスルフィドに対し、通常1モル当量以上、好ましくは2モル当量以上であり、通常10モル当量以下、好ましくは3モル当量以下である。

さらにこの場合、ヒドラジンはハロゲン化ポリフルオロアルキルを1電子還元してポリフルオロアルキルアニオンラジカルを発生させ、さらにその解裂によりポリフルオロアルキルラジカルを発生させる機能を有していると考えられる。そ

して発生したポリフルオロアルキルラジカルがジスルフィドに作用して、ポリフルオロスルフェニル化合物が生成することとなる。

第1の発明において、ジスルフィドとハロゲン化ポリフルオロアルキルとの反応を金属ボロヒドリドの共存下に行う場合、金属ボロヒドリドとしては、リチウムボロヒドリド、ナトリウムボロヒドリド、カリウムボロヒドリドなどのアルカリ金属ボロヒドリド、カルシウムボロヒドリド、マグネシウムボロヒドリドなどのアルカリ土類金属ボロヒドリド、亜鉛ボロヒドリドなどの典型金属ボロヒドリド、リチウムシアノボロヒドリド、ナトリウムシアノボロヒドリドなどのシアノボロヒドリドが例示され、好ましくはアルカリ金属ボロヒドリド、より好ましくはナトリウムボロヒドリドが挙げられる。金属ボロヒドリドの使用量は、ジスルフィドに対し、通常0.5モル当量以上、好ましくは1.5モル当量以上であり、通常10モル当量以下、好ましくは4モル当量以下である。

金属ボロヒドリドの存在下に行われる、ジスルフィドとハロゲン化ポリフルオロアルキルとの反応は、ビピリジニウム塩誘導体を共存させることが好ましい。ビピリジニウム塩誘導体としては、J.Org.Chem.,1990,55,4127等に記載されている電子移動触媒 (electron-transfer catalyst) として知られているものが挙げられ、好ましくは1, 1'-ジメチル-4, 4'-ビピリジニウムジクロリド (メチルビオローゲン) などの1, 1'-ジアルキル-4, 4'-ビピリジニウム塩類、1, 1'-エチレン-2, 2'-ビピリジリウムジブロミドなどの1, 1'-ジアルキル-2, 2'-ビピリジリウム塩類などのビピリジニウム塩誘導体が挙げられ、より好ましくは1, 1'-ジメチル-4, 4'-ビピリジニウム塩類であるビオローゲン色素が挙げられ、特に好ましくはメチルビオローゲンが挙げられる。ビピリジニウム塩誘導体の使用量は、ジスルフィドに対して、通常0.01モル%以上、好ましくは1モル%以上であり、通常99モル%以下、好ましくは20モル%以下である。ビピリジニウム塩誘導体は反応終了時に油水分離した後の水層に存在しており、リサイクル使用することが可能である。

金属ボロヒドリドの存在下に行われる、ジスルフィドとハロゲン化ポリフルオロアルキルとの反応は、塩基不存在下でも実施できるが、好ましくは塩基の存在

下に行われる。塩基としては、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジンなどの有機塩基類、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、リン酸水素二カリウムなどの無機塩基類が例示されるが、好ましくは有機塩基類、より好ましくはトリエチルアミンが例示される。塩基の量は、ジスルフィドに対し、大過剰が好ましく、より好ましくは10モル当量以上、100モル当量以下である。

金属ボロヒドリドの存在により反応が進行する機構は明らかではないが、本発明の反応条件においては、金属ボロヒドリドは、ジスルフィドを還元してチオール基にする機能を有している。さらに、チオール基は塩基の存在下ではチオラートアニオンとなる。チオラートアニオンは共存するメチルビオローゲンを1電子還元する能力があり、ヒドラジンの場合と同様に、ハロゲン化ポリフルオロアルキルに作用してポリフルオロアルキルラジカルを発生させ、ジスルフィドをポリフルオロスルフェニル化合物へ誘導しているものと推測される。

ジスルフィドとハロゲン化ポリフルオロアルキルとの反応は、通常、溶媒の存在下で行われる。溶媒は特に限定されないが、好ましくはDMF、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、DMI（1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン）、HMPA（ヘキサメチルホスホルアミド）、DMSO（ジメチルスルホキシド）、スルホランなどの非プロトン性極性溶媒が挙げられ、特に好ましくはDMF、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドンなどのアミド基を有する極性溶媒が挙げられる。

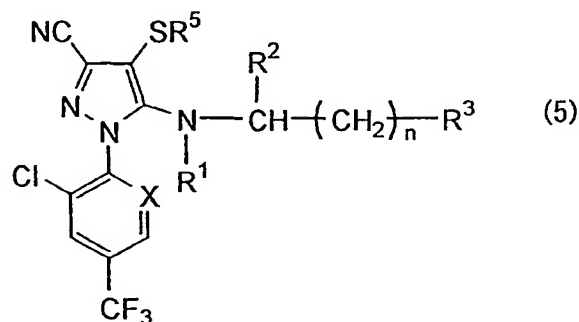
溶媒の使用量は、基質（ジスルフィド）に対して体積／重量比で、通常1倍以上、好ましくは2倍以上、特に好ましくは5倍以上であり、通常1000倍以下、好ましくは100倍以下、特に好ましくは20倍以下の範囲である。

反応方法は、ジスルフィドと、溶媒と、ヒドラジンまたは金属ボロヒドリドと、必要に応じて塩基とを仕込んだ反応容器に、1) 常圧下においてハロゲン化ポリフルオロアルキルを溶存させる方法、2) 吹き込む方法、3) オートクレーブなどの密閉容器においてハロゲン化ポリフルオロアルキルを仕込み反応する方法、等が挙げられる。

反応温度は、通常 $-20^{\circ}\text{C}$ 以上、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ 以上であり、通常 $120^{\circ}\text{C}$ 以下、室温以下の範囲が選択される。反応時間は、通常1時間以上、好ましくは10時間以上であり、通常120時間以下、好ましくは48時間以下である。

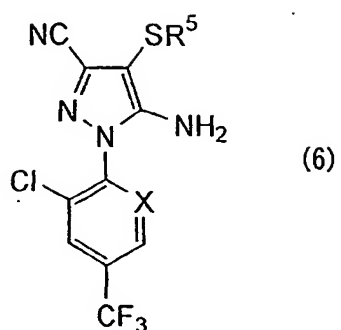
反応終了後は、通常の後処理法すなわち油水分離による抽出、水投入により油水分離または晶析、蒸留などにより、生成物を単離するか、未単離のまま次工程に用いる。

第1の発明によれば、原料として使用したジスルフィドに対応するポリフルオロアルキルスルフェニル化合物を得ることができる。第1の発明によれば、例えば、一般式(5)、一般式(6)などのピラゾール誘導体を得ることができる。



$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $n$ は一般式(2)と同義。 $R^5$ は一般式(4)における $R^2$ と同義。

一般式(5)で表される化合物としては、具体的には、1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-トリフルオロメチルスルフェニル-5-(ピラジン-2-イルメチルアミノ)ピラゾール-3-カルボニトリル、1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ジフルオロメチルスルフェニル-5-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピラゾール-3-カルボニトリルが挙げられる。

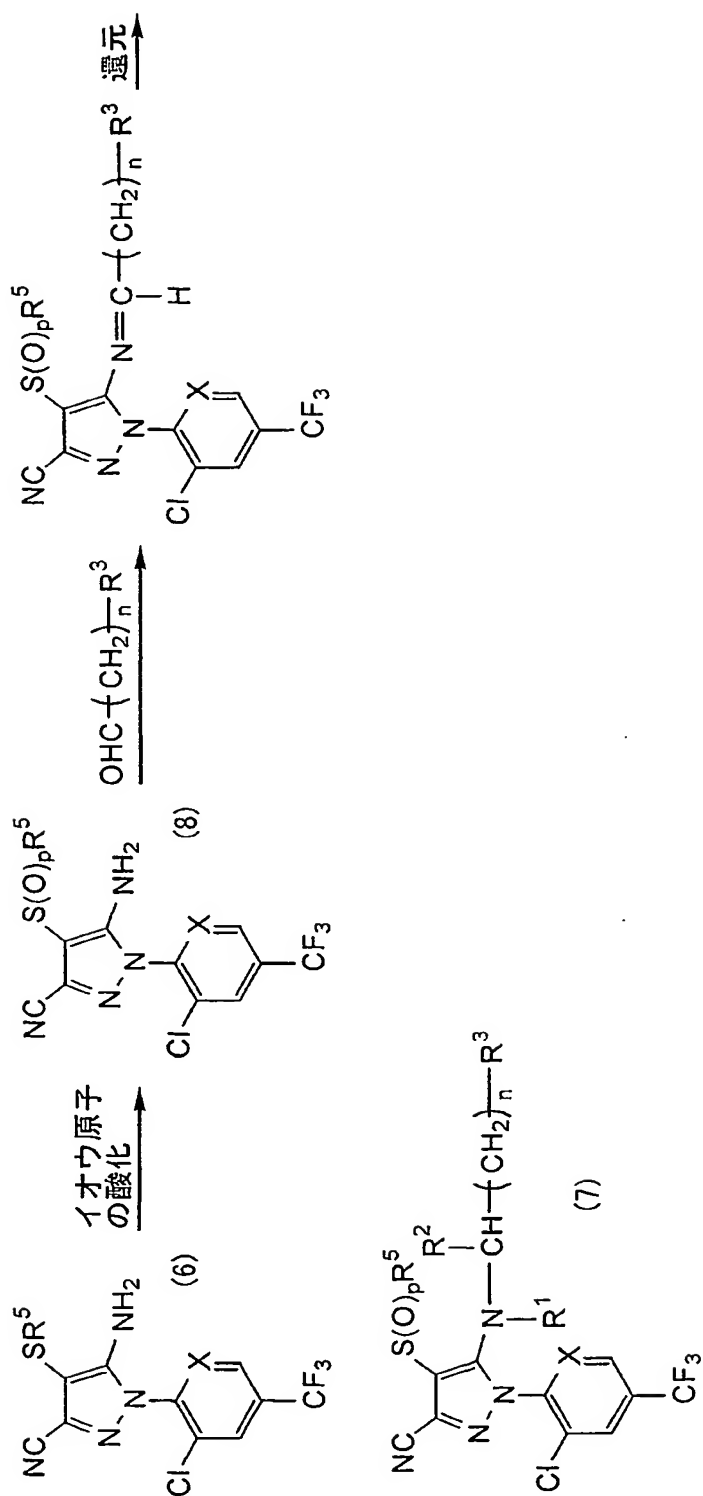


Xは一般式(2)と同義。R<sup>5</sup>は一般式(4)におけるR<sup>21</sup>と同義。

一般式(6)で表される化合物としては、具体的には、1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-トリフルオロメチルスルフェニル-5-アミノピラゾール-3-カルボニトリルが挙げられる。

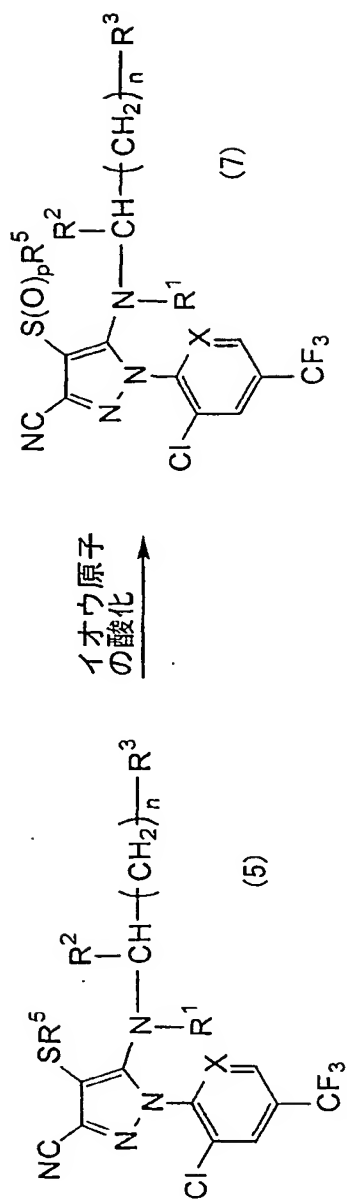
第1の発明により得られた一般式(5)、一般式(6)で表されるピラゾール誘導体を原料として、反応式1、反応式2などのルートにより、一般式(7)で表される化合物を得ることができる。

反応式1





反応式2



一般式(7)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $n$ は一般式(2)と同義。 $R^5$ は一般式(4)における $R^{2'}$ と同義。 $p$ は1または2を示し、好ましくは1を示す。一般式(7)で表される化合物としては、具体的には、1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-トリフルオロメチルスルフィニル-5-(ピラジン-2-イルメチルアミノ)ピラゾール-3-カルボニトリルが挙げられる。

一般式(8)において、 $X$ は一般式(2)と同義。 $R^5$ は一般式(4)における $R^{2'}$ と同義。 $p$ は1または2を示し、好ましくは1を示す。一般式(8)で表される化合物としては、具体的には、1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-トリフルオロメチルスルフィニル-5-アミノピラゾール-3-カルボニトリルが挙げられる。

反応式1および2における硫黄原子の酸化の方法としては、酸化剤を用いる化学的酸化方法および酵素、菌などを用いる生化学的酸化方法が例示できるが、化学的酸化方法が一般的に用いられる。化学的酸化においては、一般式(5)または一般式(6)の化合物に対して通常0.2モル当量以上、好ましくは0.25モル当量以上であり、通常5.0モル当量以下、好ましくは2.0モル当量以下の酸化剤を溶媒の存在下又は不存在下に加え、通常-20℃以上、好ましくは0℃以上であり、通常150℃以下、好ましくは120℃以下の温度で、通常1時間以上であり、通常48時間以下、好ましくは6時間以下の時間で反応を行う。

この反応で用いる酸化剤としては、過酸化水素、オクソン、 $m$ -クロロ過安息香酸、過酢酸、過ヨウ素酸ナトリウム、4酸化ルテニウム、オゾン、 $t$ -ブチルヒドロペルオキシド、硝酸等が挙げられ、好ましくは過酸化水素である。過酸化水素は通常過酸化水素水が用いられ、過酸化水素水中の過酸化水素の濃度は、通常10重量%以上、好ましくは30重量%以上であり、通常70重量%以下、好ましくは60重量%以下である。

この反応で用いる溶媒としては、一般に酸化反応に用いられる有機溶媒を用いることができ、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素溶媒が用いられる。

特に本発明においては酸存在下で反応を行うことが好適であり、用いられる酸としてはプロトン酸およびルイス酸が例示されるが、好ましくはプロトン酸である。プロトン酸としては硫酸、塩酸、硝酸、燐酸などの無機酸類、酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸類が例示されるが、好ましくは無機酸であり、さらに好ましくは硫酸である。硫酸を用いる場合には、通常60～90重量%濃度の硫酸が用いられ、好ましくは75～85重量%濃度の硫酸が用いられる。

酸化剤と溶媒の好ましい組み合わせは、過酸化水素と硫酸の組み合わせである。

この反応においては、必要に応じて酸化を助ける触媒を添加しても良く、触媒としては一般にスルフィドの酸化を助ける触媒を用いることができるが、このましくはルテニウム化合物、タングステン化合物、バナジウム化合物、モリブデン化合物、チタン化合物などであり、さらにこのましくはルテニウム化合物である。ルテニウム化合物としては三塩化ルテニウム、酸化ルテニウムなどを例示できる。これらの触媒の使用量は原料のスルフィドに対して、通常0.01モル%以上、好ましくは0.1モル%以上であり、通常100モル%以下、好ましくは20モル%以下の範囲が例示できる。

触媒を使用する場合の反応は、通常-30℃以上、好ましくは-10℃以上であり、通常120℃以下、好ましくは室温（25℃）以下の温度で、通常1時間以上であり、通常48時間以下、好ましくは6時間以下の時間で行われる。

次いで、第2の発明を説明する。

第2の発明においては、ベンジルメルカプタンまたはその塩が用いられる。ベンジルメルカプタンは、 $\text{PhCH}_2\text{SH}$ （式中、Phはフェニル基を表す）の構造を有する化合物である。ベンジルメルカプタンの塩としては、通常、ベンジルメルカプタンのアルカリ金属塩、ベンジルメルカプタンのアルカリ土類金属塩などが挙げられ、好ましくは、ベンジルメルカプタンのアルカリ金属塩が用いられる。

ベンジルメルカプタンまたはその塩の添加量は、ベンジルメルカプタンの重量を、水とアルコールの混合溶媒の体積に対する百分率（%）で表した場合、通常5%以上、好ましくは10%以上であり、通常90%以下、好ましくは50%以

下である。

第2の発明に用いられるクロロジフルオロメタンは、 $\text{CHF}_2\text{Cl}$ の構造を有する化合物である。

クロロジフルオロメタンの添加量は、ベンジルメルカプタンに対するモル比で、通常1モル倍以上であり、通常5モル倍以下、好ましくは3モル倍以下である。

第2の発明に用いられる塩基は、通常、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、アンモニア、有機アミン類などが挙げられ、好ましくは、アルカリ金属水酸化物が用いられ、さらに好ましくは、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムが用いられる。

塩基の添加量は、ベンジルメルカプタンに対するモル比で、通常1モル倍以上であり、通常5モル倍以下、好ましくは2モル倍以下である。

第2の発明においては、溶媒として水とアルコールの混合用倍を用いることを特徴とする。混合溶媒に用いられるアルコールとしては、好ましくは、水と相溶性のあるアルコール、特に好ましくは、炭素数1～3のアルコールが挙げられる。具体的にはメタノール、エタノール、イソプロパノールが用いられ、好ましくはイソプロパノールが用いられる。

混合溶媒のアルコールと混合比（体積比）は、アルコールの種類により異なるが、通常、アルコール：水＝1：100以上、好ましくは50：50以上であり、通常100：1以下、好ましくは95：5以下の範囲である。アルコールとしてイソプロパノールを用いる場合は、イソプロパノール：水＝60：40～90：10の範囲が特に好ましい。

反応器への各成分の添加順序及び反応方法は特に制限されないが、好適な例としては、初めにアルコールと水の混合溶媒を作製し、これにベンジルメルカプタンまたはその塩を加え混合溶媒に溶解させ、さらに塩基を加え、溶解させる。次いで、ここにクロロジフルオロメタンを導入することにより反応を行い、次式で表されるベンジル（ジフルオロメチル）スルフィド（ $\text{CHF}_2\text{SCH}_2\text{Ph}$ （式中、Phはフェニル基を表す））

を得る方法が挙げられる。

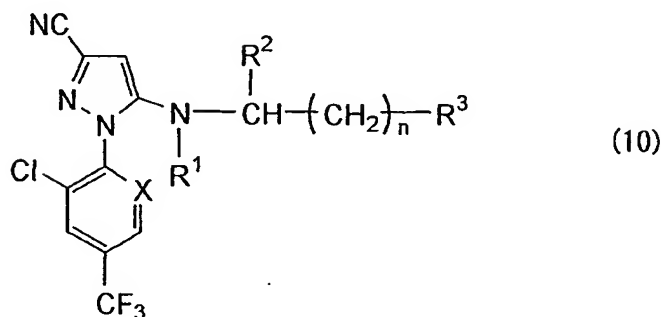
反応温度は、通常 $-20^{\circ}\text{C}$ 以上、好ましくは $10^{\circ}\text{C}$ 以上であり、通常 $120^{\circ}\text{C}$ 以下、好ましくは $70^{\circ}\text{C}$ 以下である。反応時間は、通常1時間以上であり、通常120時間以下、好ましくは5時間以下である。

ベンジルメルカプタンは酸素により酸化されやすいので、反応雰囲気は窒素やアルゴンなどの不活性ガスで置換しておくことが望ましく、反応に用いる溶媒も脱気して酸素を除去しておくことが望ましい。

反応終了後は、常法に従って抽出を行う。その後、未単離のまま他の反応に用いても、蒸留などにより精製して反応生成物を単離してもよい。

第2の発明により得られたベンジル（ジフルオロメチル）スルフィドを $\text{Cl}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ などのクロロ化剤と反応させることにより、ジフルオロメチルスルフェニルクロリドを得ることができる。この反応は通常無溶媒で行われる。反応温度は、通常 $-50^{\circ}\text{C}$ 以上、好ましくは $-10^{\circ}\text{C}$ 以上であり、通常 $150^{\circ}\text{C}$ 以下、好ましくは $100^{\circ}\text{C}$ 以下である。反応時間は、通常10分以上、好ましくは30分以上であり、通常24時間以下、好ましくは10時間以下である。

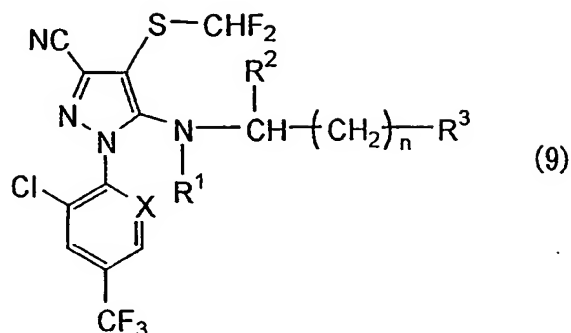
このようにして得られたジフロメチルスルフェニルクロリドとピラゾール化合物とを反応させることにより、ピラゾール化合物にジフルオロメチルスルフェニル基を導入することができる。ジフルオロメチルスルフェニルクロリドと反応させるピラゾール化合物としては、一般式(10)で表される化合物が挙げられる。



$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{X}$ 、 $n$ は一般式(2)と同義。

ジフルオロメチルスルフェニルクロリドと一般式(10)で表される化合物と

を反応させることにより、一般式（９）で表される化合物を製造することができる。



$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $n$ は一般式（２）と同義。一般式（９）で表される化合物としては、好ましくは、メチルフェニル）－４－ジフルオロメチルスルフェニル－５－（ピリジン－２－イルメチルアミノ）ピラゾール－３－カルボニトリルが挙げられる。

ジフルオロメチルスルフェニルクロリドと一般式（１０）で表される化合物との反応において、ジフルオロメチルスルフェニルクロリドは、一般式（１０）で表される化合物に対して、通常０．５モル当量以上、好ましくは０．８モル当量以上であり、通常１０モル当量以下、好ましくは５モル当量用いられる。反応温度は、通常０℃以上であり、通常１５０℃以下、好ましくは１００℃以下である。反応時間は、通常１時間以上であり、通常２４時間以内、好ましくは４時間以内である。

ジフルオロメチルスルフェニルクロリドと一般式（１０）で表される化合物との反応で用いられる溶媒としては、ベンゼン、トルエンまたはキシレン等の芳香族炭化水素；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；クロロホルムまたは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素；エーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；DMF、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒が挙げられ、このうちトルエンおよびクロロメタンが好ましい。

反応は、好ましくは塩基の存在下で行い、塩基としては、ピリジン、トリエチ

ルアミンなどのアミン類が用いられる。

### <実施例>

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は下記実施例に限定されるものではない。

#### [参考例 1]

##### (ジスルフィドの製造)

5-アミノ-1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール-3-カルボニトリル 110 g (0.343 M)、2-ホルミルピラジン 38.5 g (0.356 M) とトルエン 440 mL の混合物に、p-トルエンスルホン酸一水和物 0.28 g を加え、生成する水を除去しながら 3 時間加熱還流した。室温に冷却後、生じた結晶を濾取した。結晶を更にトルエン 80 mL で洗浄し、約 8% のトルエンを含む粗な 1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-5-(ピラジン-2-イルメチリデンイミノ)ピラゾール-3-カルボニトリル 150.34 g を得た。

エタノール 530 mL にナトリウムボロヒドライド 8.8 g (0.221 M) を加え、上記で得た 1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-5-(ピラジン-2-イルメチリデンイミノ)ピラゾール-3-カルボニトリルの結晶を 7~15℃ にて徐々に加えた。室温にて 2 時間攪拌後、0.6 N 塩酸 1000 mL 中に攪拌しながら、10~20℃ にて徐々に添加した。約 1 時間攪拌後、生じた結晶を濾取し、洗液が pH 5 になるまで水で洗浄し、さらにエタノール 50 mL で 2 回洗浄した。得られた結晶を酢酸エチル 1300 mL に溶解し、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した後、溶媒を減圧留去し、生じた結晶を濾取した。得られた結晶をヘキサン 100 mL で洗浄し、1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-5-(ピラジン-2-イルメチルアミノ)ピラゾール-3-カルボニトリル 116.2 g (0.280 M) を収率 81.6% で得た。

窒素雰囲気下、1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-5-(ピラジン-2-イルメチルアミノ)ピラゾール-3-カルボニトリル 5.00 g (12.1 mM) を含む無水ジクロロメタン溶液 80 mL を 2℃ に冷却し、ここに 0.48 mL (0.817 g, 6.05 mM) の一塩化硫黄を含むジクロロメタン溶液 20 mL を滴下した。滴下終了後室温に戻し、攪拌しながら溶液を 4 時間放置した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 60 mL 続いて水 20 mL で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過した後、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物を Hex-EtOAc の混合溶媒で洗浄することにより、3.88 g のビス(1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-カルボニトリル-5-(ピラジン-2-イルメチルアミノ)ピラゾール-4-イル)-ジスルフィドを得た(収率 72%)。

#### [実施例 1]

参考例 1 で製造されたビス(1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-カルボニトリル-5-(ピラジン-2-イルメチルアミノ)ピラゾール-4-イル)-ジスルフィド 3.00 g (3.38 mM)、を DMF (60 mL) に溶解し、窒素置換した 150 mL の SUS 製オートクレーブに仕込んだ。攪拌しながら、炭酸カリウム (1.40 g、10.1 mM) とヒドラジン-水和物 (0.684 g、13.5 mM) を含む水溶液 (7.0 mL) を加えた。オートクレーブを -80℃ まで冷却し、反応溶液中に圧縮ボンベから 2.0 mL のヨウ化トリフルオロメチル (4.00 g、20.4 mM) を導入した。攪拌しながら反応溶液の温度を室温まで戻し、さらに一日攪拌した。その後、攪拌しながら蒸留水 150 mL を溶液に注ぎ、酢酸エチル (200 mL × 3 回) で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせて蒸留水 (120 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過した後、酢酸エチルをエバポレータで蒸留除去し、さらに高真空ポンプを用い 100℃ の浴温で揮発性物質を除去して、DMF などの高沸点溶媒を全部取り除いた。得られた粗生成物 (3.57 g) を Hex/EtOAc で洗浄した。目的物 1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)



ー４－トリフルオロメチルスルフェニルー５－（ピラジンー２－イルメチルアミノ）ピラゾールー３－カルボニトリルを収率９８％で得た。

### 〔実施例２〕

参考例１で製造されたビス（１－（２，６－ジクロロー４－トリフルオロメチルスルフェニル）ー３－カルボニトリルー５－（ピラジンー２－イルメチルアミノ）ピラゾールー４－イル）ージスルフィド０．２００ｇ（０．２２４ｍＭ）、DMF（４．０ｍＬ）を窒素置換した３０ｍＬの SUS 製オートクレーブに仕込んだ。攪拌しながら、炭酸カリウム（０．０９３ｇ、０．６７３ｍＭ）とヒドラジンー水和物（０．０２３ｇ、０．４４７ｍＭ）を含む水溶液（０．５ｍＬ）を加えた。オートクレーブを－８０℃まで冷却し、反応溶液中に圧縮ボンベから０．５ｍＬのヨウ化トリフルオロメチル（１．００ｇ、５．１０ｍＭ）を導入した。攪拌しながら反応溶液の温度を室温まで戻し、さらに一日攪拌した。その後、攪拌しながら蒸留水２０ｍＬ中に溶液を注ぎ、酢酸エチル（３０ｍＬ×３回）で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせて蒸留水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過した後、酢酸エチルをエバポレータで蒸留除去し、さらに高真空ポンプを用い１００℃の浴温で揮発性物質を除去して、DMF などの高沸点溶媒を全部除去した。得られた粗生成物（０．２８ｇ）を MeOH-H<sub>2</sub>O で洗浄した。目的物１－（２，６－ジクロロー４－トリフルオロメチルスルフェニル）ー４－トリフルオロメチルスルフェニルー５－（ピラジンー２－イルメチルアミノ）ピラゾールー３－カルボニトリルを収率８９％で得た。

### 〔実施例３〕

ジフェニルジスルフィド０．１００ｇ（０．９１６ｍＭ）、DMF（４．０ｍＬ）を窒素置換された３０ｍＬの SUS 製オートクレーブに仕込み。攪拌しながら、炭酸カリウム（０．２５３ｇ、１．８３ｍＭ）とヒドラジンー水和物（０．１８５ｇ、３．６６ｍＭ）を含む水溶液（０．６ｍＬ）を加えた。オートクレーブを－８０℃まで冷却し、反応溶液中に圧縮ボンベから０．５ｍＬのヨウ化トリフルオロメチル（１．

0.0 g、5.10 mmol)を導入した。攪拌しながら反応溶液の温度を室温まで戻し、さらに二日間攪拌した。その後、攪拌しながら蒸留水 20 mL 中に溶液を注ぎ、酢酸エチル (30 mL × 3 回) で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせて蒸留水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過した後、酢酸エチルをエバポレータで蒸留除去した。トリフルオロメチルスルフェニルベンゼンを収率 48% で得た。

#### [実施例 4]

ビス (1- (2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル) -3-カルボニトリル-5- (ピラジン-2-イルメチルアミノ) ピラゾール-4-イル) -ジスルフィド 0.200 g (0.224 mM)、DMF (20 mL)、トリエチルアミン 2.0 mL (14.3 mM、原料ジスルフィドに対して 64 eq)、メチルビオローゲン 5.7 mg (0.022 mM、0.1 eq)、ナトリウムボロヒドريد 22.5 mg (0.59 mM、2.7 eq) を窒素置換された 50 mL のオートクレーブに仕込んだ。オートクレーブを -80 °C まで冷却し、反応溶液中にヨウ化トリフルオロメチル 0.18 g (0.92 mM、4.1 eq) を導入した後、オートクレーブを密閉した。攪拌しながら反応溶液の温度を室温まで戻し、さらに 24 時間攪拌した。オートクレーブを開放し、水 20 mL 中に反応液を注ぎ、ジエチルエーテル (20 mL × 3) で抽出した。エーテル抽出物を合わせて蒸留水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを蒸留除去し、得られた粗生成物 (0.375 g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、1- (2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル) -4-トリフルオロメチルスルフェニル-5- (ピラジン-2-イルメチルアミノ) ピラゾール-3-カルボニトリルの淡黄色結晶 (0.166 g、0.323 mmol) を収率 72% で得た。

#### [実施例 5]

ビス (1- (2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル) -3-カ

ルボニトリル-5-(ピラジン-2-イルメチルアミノ)ピラゾール-4-イル)ジスルフィド0.100 g (0.112 mM)、DMF (10 mL)、トリエチルアミン (1.0 mL)、ナトリウムボロヒドリド (9.4 mg, 2.2 eq) を窒素で置換された50 mLのオートクレーブに仕込み、オートクレーブを-80℃まで冷却した。反応溶液中に圧縮ボンベから0.5 mLのヨウ化トリフルオロメチルを吹き込んだ。攪拌しながら溶液温度を室温まで戻し、さらに24時間攪拌した。通常の後処理を行うと、目的物1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-トリフルオロメチルスルフェニル-5-(ピラジン-2-イルメチルアミノ)ピラゾール-3-カルボニトリルが収率33%で得られた。

#### [実施例6]

ビス(1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-カルボニトリル-5-(ピラジン-2-イルメチルアミノ)ピラゾール-4-イル)ジスルフィド0.200 g (0.224 mM)、DMF (10.0 mL)、トリエチルアミン (0.25 mL)、メチルビオローゲン (5.7 mg)、ナトリウムボロヒドリド (16.9 mg, 2.0 eq) を実施例2と同様に反応させ、1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-トリフルオロメチルスルフェニル-5-(ピラジン-2-イルメチルアミノ)ピラゾール-3-カルボニトリルを収率61%で得た。

#### [実施例7]

ビス(1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-カルボニトリル-5-(ピラジン-2-イルメチルアミノ)ピラゾール-4-イル)ジスルフィド0.200 g (0.224 mmol)、DMF (4.0 mL)、トリエチルアミン (0.4 mL)、メチルビオローゲン (5.7 mg, 用いたジスルフィドの量の10 mol %)、ナトリウムボロヒドリド (21 mg, 2.5 mol eq) を、反応に48時間を要した他は実施例2と同様に反応させ、1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-トリフルオロメチルスルフェ

ニル-5-(ピラジン-2-イルメチルアミノ)ピラゾール-3-カルボニトリルを収率41%で得た。

#### [実施例8]

ビス(1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-カルボニトリル-5-アミノピラゾール-4-イル)-ジスルフィド0.100g(0.142mM)、DMF(10.0mL)、トリエチルアミン(1.0mL)、メチルビオローゲン(2.8mg,用いたジスルフィドの量の7.7%)、ナトリウムボロヒドリド(10.7mg,2.0mol eq)を窒素置換した50mLのオートクレーブに仕込み、実施例1と同様に反応を行った。抽出による後処理を行い、目的物1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-トリフルオロメチルスルフェニル-5-アミノピラゾール-3-カルボニトリルを収率21%で得た。

#### [実施例9]

実施例8で得られた5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-トリフルオロメチルスルフィニルピラゾール-3-カルボニトリル200g、ホルミルピラジン56.2gとトルエン800mLの混合物にピリジニウムp-トルエンスルフォネート6.0gを加えて、生ずる水を除きながら27時間加熱還流した。さらにピリジニウムp-トルエンスルフォネート6.0gを加えてさらに10時間加熱還流後、氷冷し、生じた結晶を濾過した。この結晶をトルエン500mLで洗浄、乾燥し、1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-トリフルオロメチルスルフィニル-5-(ピラジン-2-イルメチリデンイミノ)ピラゾール-3-カルボニトリル228gを得た。

水素化ホウ素ナトリウム8.65gのエタノール800mL懸濁液に氷冷下、1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-トリフルオロメチルスルフィニル-5-(ピラジン-2-イルメチリデンイミノ)ピラゾール

ルー 3-カルボニトリル 227 g を 15℃以下にて徐々に加えた。室温にて 1 時間攪拌後、1 N 塩酸 1600 ml 中へ攪拌しながら徐々に滴下した。生じた結晶を濾過し、エタノール 200 ml / 水 100 ml、次いでエタノール 400 ml / 水 100 ml の混合液で洗浄、乾燥し、183 g を得た。ヘキサン/酢酸エチル (1/1) から再結晶し、137 g の 1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-トリフルオロメチルスルフィニル-5-(ピラジン-2-イルメチルアミノ) ピラゾール-3-カルボニトリル (融点 169℃) を得た。

#### [実施例 10]

200 ml の四つ口フラスコに、水 25 ml、イソプロパノール (和光純薬株式会社製) 75 ml を加え、ここにベンジルメルカプタン (東京化成株式会社製) 30 g (0.242 mol) を加えた。さらに水酸化ナトリウム (和光純薬株式会社製) 14.4 g (0.362 mol) を加え溶解させた。溶液の温度を 55℃ に保ち、攪拌しながら、クロロジフルオロメタン (ダイキン株式会社製) 10 L (0.45 mol) を 2 時間で導入し、反応を行った。反応はガスクロマトグラフィーにより追跡した。

反応終了後、水 200 ml および酢酸エチル 200 ml を加え、有機層を抽出した。さらに水層を水 100 ml で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウム 10 g で乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、溶媒を留去することにより、純度 98% のベンジル (クロロジフルオロメチル) スルフィド 36.5 g (収率 87%) を得た。

#### [比較例 1]

200 ml の四つ口フラスコに、水 12.0 g、水酸化ナトリウム 12.0 g からなる 50 重量% 水酸化ナトリウム 24.0 g と、DMF (和光純薬株式会社製) 60 ml を加え、ここにベンジルメルカプタン (東京化成株式会社製) 24.2 g (0.20 mol) を加え、均一溶液とした。溶液の温度を 50~65℃ に

保ち、攪拌しながら、クロロジフルオロメタン（ダイキン株式会社製）を実施例 1 と同様に 2 時間で導入し、反応を行った。反応はガスクロマトグラフィーにより追跡した。

反応終了後、水 200 ml および酢酸エチル 300 ml を加え、有機層を抽出した。有機層を水 50 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、溶媒を留去することにより、純度 95 % のベンジル（クロロジフルオロメチル）スルフィド 27.0 g（収率 78 %）を得た。

#### 〔実施例 11〕

(1) 1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-5-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピラゾール-3-カルボニトリルの製造

(1-1) 3口フラスコに、脱水トルエン 40 ml、1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-5-アミノピラゾール-3-カルボニトリル 10 g (31.1 mmol)、2-ピリジンカルボキシアルデヒド 4.55 g および p-トルエンスルホン酸 0.03 g を仕込み、窒素下で 3 時間還流させた。上記反応液を 3 回水洗後、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、硫酸マグネシウムをろ過により除き、溶媒を留去することにより 1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-5-(ピリジン-2-イルメチリデンイミノ)ピラゾール-3-カルボニトリル 12.63 g の固体（純度 98.6 LC%, 30.3 mmol, 収率 97.3 %）を得た。

(1-2) 3口フラスコに、脱水メタノール 2000 ml、1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-5-(ピリジン-2-イルメチリデンイミノ)ピラゾール-3-カルボニトリル 47.7 g（純度 96%, 109.9 mmol）およびテトラヒドロホウ酸ナトリウム 2.0 g を仕込み窒素下で 2 時間反応させた。この後反応液中に生じた結晶をろ取し、水およびメタノールで洗浄した後に真空で乾燥し、1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-5-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピラゾール-3-カルボニトリル 42.84 g の固体（純度 97.5%, 101.3 mmol, 収率 84.

1 %) を得た。

## (2) ジフルオロメチルスルフェニルクロリドの製造

実施例 10 で得られたベンジル (クロロジフルオロメチル) スルフィド 8. 25 g を 0℃ に冷却し、攪拌しながら、塩素ガス 4. 2 g を 30 分かけて吹き込んだ。同温で 1 時間攪拌後、蒸留装置を設置し、内温 65℃ に加熱し、ジフルオロメチルスルフェニルクロリド 4. 3 g (収率 77%) を留分として得た。

## (3) 1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ジフルオロメチルチオ-5-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピラゾール-3-カルボニトリルの製造

窒素雰囲気下で、1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-5-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピラゾール-3-カルボニトリル 500 mg (1. 21 mmol) を無水ジクロロメタン 5. 0 mL に懸濁させ、攪拌しながら、ジフルオロメチルスルフェニルクロリド 180 mg (1. 52 mmol、1. 25 eq.) を含む無水ジクロロメタン 2. 0 mL を室温で滴下し、2 時間反応させた。酢酸エチル 100 mL を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 mL 続いて水 20 mL で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾過した後、減圧下で溶媒を留去し、粗生成物をヘキサン/酢酸エチル (3/1) の混合溶媒で再結晶することにより、535 mg の 1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ジフルオロメチルチオ-5-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピラゾール-3-カルボニトリルを得た (収率 90%、純度 96%)。

本発明を詳細にまた特定の実施態様を参照して説明したが、本発明の精神と範囲を逸脱することなく様々な変更や修正を加えることができることは当業者にとって明らかである。

本出願は、2001 年 02 月 22 日出願の日本特許出願 (特願 2001-046036)、2001 年 02 月 22 日出願の日本特許出願 (特願 2001-046037)、2001 年 10 月 16 日出願の日本特許出願 (特願 2001-318198)、に基づくものであり、その内容はここ

に参照として取り込まれる。

#### <産業上の利用可能性>

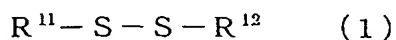
本発明によれば、ジスルフィドを原料とし、工業上の使用が容易な助剤の存在下にハロゲン化ポリフルオロアルキルによるポリフルオロアルキル化反応を行い、ポリフルオロアルキルスルフェニル体を得ることができる。また、工業的に使用しやすい溶媒を用いて収率良くベンジル（ジフルオロメチル）スルフィドを合成する方法を提供することができる。



## 請 求 の 範 囲

1. ジスルフィドに、ヒドラジンおよび金属ボロヒドリドから選ばれる 1 以上およびハロゲン化ポリフルオロアルキルを反応させることを特徴とするポリフルオロアルキルスルフェニル化合物の製造法。

2. ジスルフィドが一般式 (1)



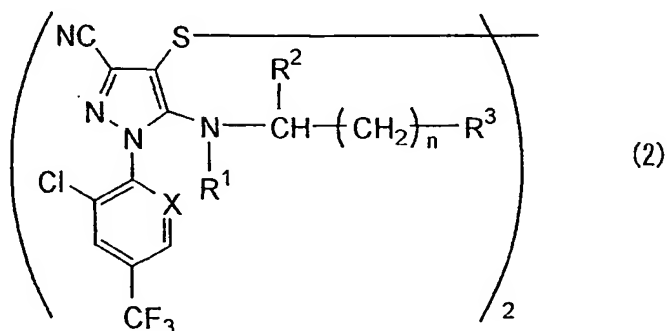
(式中、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  はそれぞれ独立して炭素原子で硫黄原子と結合する基を表し、互いに結合して環を形成してもよい)

である請求の範囲第 1 項記載の製造法。

3. ジスルフィドの  $R^{11}$  および  $R^{12}$  の少なくとも一方が置換されていてもよい複素環の炭素原子で硫黄原子と結合したジスルフィドである請求の範囲第 2 項記載の製造法。

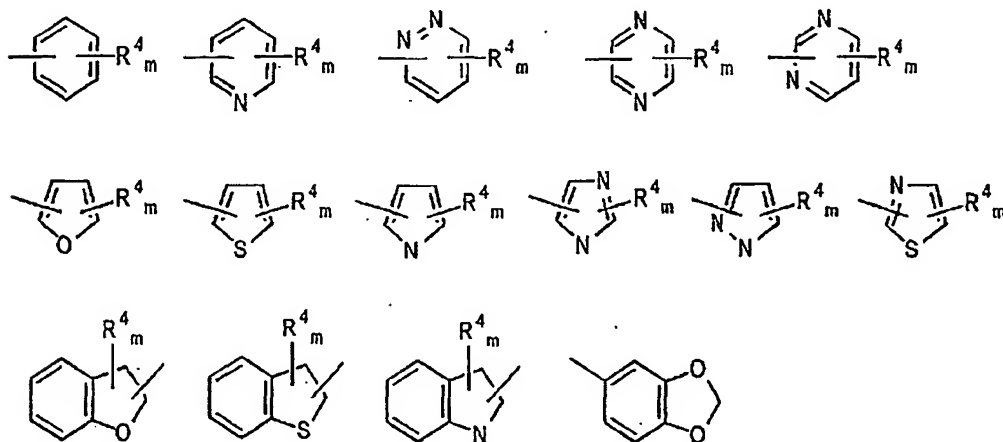
4. 複素環がピラゾール環である請求の範囲第 3 項記載の製造法。

5. ジスルフィドが下記一般式 (2) で表される 1-(ヘテロ)アリール-3-シアノ-5-置換アルキルアミノピラゾール誘導体である請求の範囲第 1 項～第 4 項のいずれかに記載の製造法。



(式中、 $R^1$ は水素原子、 $C1 \sim C4$ のアルキル基または $C2 \sim C5$ のアシル基を示す。 $R^2$ は水素原子、水酸基または $C1 \sim C4$ のアルキル基を示す。 $R^3$ は水素原子、水酸基、 $C1 \sim C4$ のアルキル基、 $C1 \sim C4$ のハロアルキル基、 $C1 \sim C4$ のアルコキシ基、置換されていてもよいフェノキシ基、 $C1 \sim C4$ のハロアルコキシ基、 $C1 \sim C4$ のアルキルスルフェニル基、 $C1 \sim C4$ のアルキルスルフィニル基、 $C1 \sim C4$ のアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアリール基またはヘテロアリール基を示す。 $X$ は窒素原子またはハロゲン原子で置換された炭素原子を示す。 $n$ は0, 1または2を示す)

6. 一般式(2)において、 $R^3$ が



(式中、 $R^4$ は、 $C1 \sim C4$ のアルキル基、 $C1 \sim C4$ のハロアルキル基、 $C1 \sim C4$ のアルコキシ基、置換されていてもよいフェノキシ基、 $C1 \sim C4$ のハロアルコキシ基、 $C1 \sim C4$ のアルキルスルフェニル基、 $C1 \sim C4$ のアルキルスルフィニル基、 $C1 \sim C4$ のアルキルスルホニル基、ハロゲン原子、ニトロ基またはシアノ基を示す。 $m$ は0, 1または2を示す。)

であることを特徴とする請求の範囲第5項記載の製造法。

7. ジスルフィドがビス(1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-カルボニトリル-5-(ピラジン-2-イルメチルアミノ)ピラゾール-4-イル)-ジスルフィドである請求の範囲第6項記載の製造法。

8. ハロゲン化ポリフルオロアルキルがハロゲン化パーフルオロアルキルである請求の範囲第1項～第7項のいずれかに記載の製造法。

9. ハロゲン化ポリフルオロアルキルがヨウ化トリフルオロメチルである請求の範囲第8項記載の製造法。

10. ヒドラジンおよび金属ボロヒドリドから選ばれる1以上が金属ボロヒドリドである請求の範囲第1項記載の製造法。

11. 金属ボロヒドリドが、リチウムボロヒドリド、ナトリウムボロヒドリド、カリウムボロヒドリド、カルシウムボロヒドリド、マグネシウムボロヒドリド、亜鉛ボロヒドリドまたはリチウムシアノボロヒドリドまたはナトリウムシアノボロヒドリドである請求の範囲第1項または第10項記載の製造法。

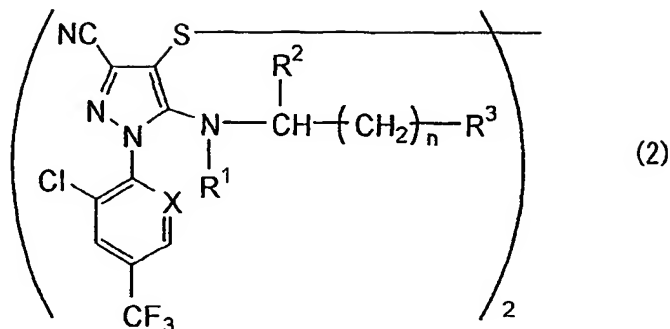
12. ビピリジニウム塩誘導体の共存下に反応を行うことを特徴とする請求の範囲第10項記載の製造法。

13. ビピリジニウム塩誘導体が電子移動触媒である請求の範囲第12項記載の製造法。

14. ビピリジニウム塩誘導体がビオローゲン色素である請求の範囲第13項記載の製造法。

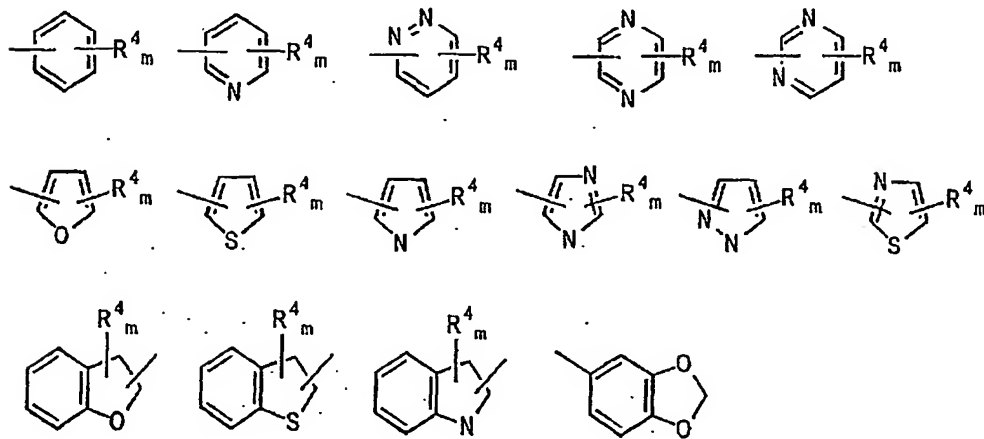
15. ビオローゲン色素がメチルビオローゲンである請求の範囲第14項記載の製造法。

16. 一般式(2)で表される1-(ヘテロ)アリール-3-シアノ-5-置換アルキルアミノピラゾール誘導体。



(式中、 $R^1$ は水素原子、 $C1 \sim C4$ のアルキル基または $C2 \sim C5$ のアシル基を示す。 $R^2$ は水素原子、水酸基または $C1 \sim C4$ のアルキル基を示す。 $R^3$ は水素原子、水酸基、 $C1 \sim C4$ のアルキル基、 $C1 \sim C4$ のハロアルキル基、 $C1 \sim C4$ のアルコキシ基、置換されていてもよいフェノキシ基、 $C1 \sim C4$ のハロアルコキシ基、 $C1 \sim C4$ のアルキルスルフェニル基、 $C1 \sim C4$ のアルキルスルフィニル基、 $C1 \sim C4$ のアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアリール基またはヘテロアリール基を示す。 $X$ は窒素原子またはハロゲン原子で置換された炭素原子を示す。 $n$ は0, 1または2を示す)

17. 一般式(2)において、 $R^3$ が



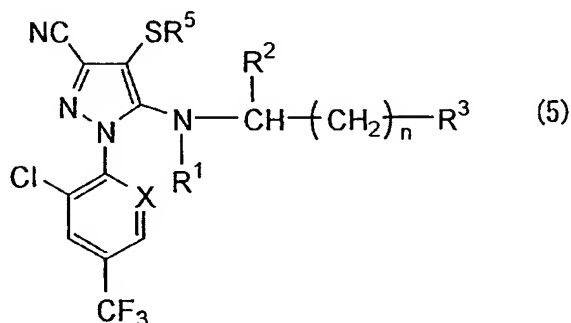
(式中、 $R^4$ は、 $C1 \sim C4$ のアルキル基、 $C1 \sim C4$ のハロアルキル基、 $C1 \sim C4$ のアルコキシ基、置換されていてもよいフェノキシ基、 $C1 \sim C4$ のハロア

ルコキシ基、C 1～C 4のアルキルスルフェニル基、C 1～C 4のアルキルスルフィニル基、C 1～C 4のアルキルスルホニル基、ハロゲン原子、ニトロ基またはシアノ基を示す。mは0, 1または2を示す。)

である請求の範囲第16項記載の1-(ヘテロ)アリール-3-シアノ-5-置換アルキルアミノピラゾール誘導体。

18. ビス(1-(2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-3-カルボニトリル-5-(ピラジン-2-イルメチルアミノ)ピラゾール-4-イル)-ジスルフィド。

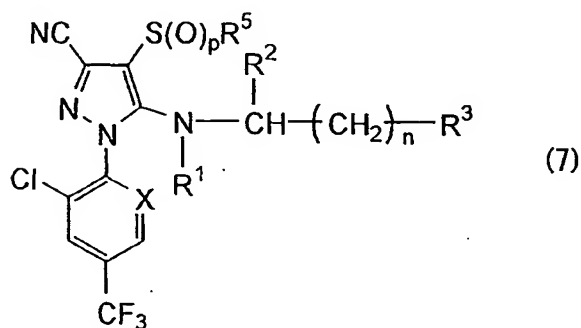
19. 請求の範囲第1項に記載の方法により得られる一般式(5)で表されるピラゾール誘導体。



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、C 1～C 4のアルキル基またはC 2～C 5のアシル基を示す。R<sup>2</sup>は水素原子、水酸基またはC 1～C 4のアルキル基を示す。R<sup>3</sup>は水素原子、水酸基、C 1～C 4のアルキル基、C 1～C 4のハロアルキル基、C 1～C 4のアルコキシ基、置換されていてもよいフェノキシ基、C 1～C 4のハロアルコキシ基、C 1～C 4のアルキルスルフェニル基、C 1～C 4のアルキルスルフィニル基、C 1～C 4のアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアリール基またはヘテロアリール基を示す。R<sup>5</sup>はポリフルオロアルキル基を示し、Xは窒素原子またはハロゲン原子で置換された炭素原子を示す。nは0, 1または

2を示す。)

20. 請求の範囲第1項に記載の方法により得られるピラゾール誘導体から製造される一般式(7)で表されるピラゾール誘導体。



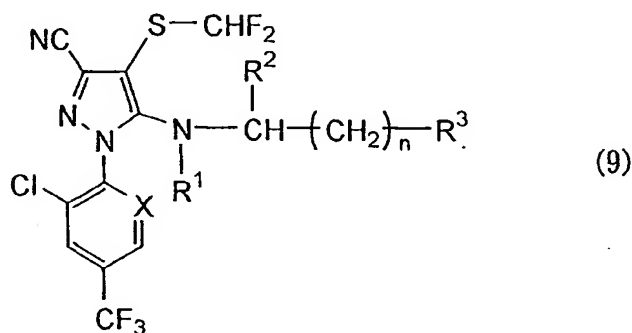
(式中、 $R^1$ は水素原子、C1～C4のアルキル基またはC2～C5のアシル基を示す。 $R^2$ は水素原子、水酸基またはC1～C4のアルキル基を示す。 $R^3$ は水素原子、水酸基、C1～C4のアルキル基、C1～C4のハロアルキル基、C1～C4のアルコキシ基、置換されていてもよいフェノキシ基、C1～C4のハロアルコキシ基、C1～C4のアルキルスルフェニル基、C1～C4のアルキルスルフィニル基、C1～C4のアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアリーール基またはヘテロアリーール基を示す。 $R^5$ はポリフルオロアルキル基を示し、Xは窒素原子またはハロゲン原子で置換された炭素原子を示す。nは0, 1または2を示し、pは1または2を示す。)

21. ベンジルメルカプタンまたはその塩とクロロジフルオロメタンを溶媒及び塩基の存在下で反応させ、ベンジル(ジフルオロメチル)スルフィドを製造する方法において、溶媒としてアルコールと水の混合溶媒を用いることを特徴とするベンジル(ジフルオロメチル)スルフィドの製造方法。

22. アルコールが炭素数1～3のアルコールであることを特徴とする請

求の範囲第 2 1 項に記載のベンジル (ジフルオロメチル) スルフィドの製造方法。

2 3. 請求の範囲第 2 1 項の方法により得られたベンジル (ジフルオロメチル) スルフィドから製造されることを特徴とする下記一般式 (9) に記載のピラゾール化合物。



(式中、 $R^1$ は水素原子、 $C1 \sim C4$ のアルキル基または $C2 \sim C5$ のアシル基を示す。 $R^2$ は水素原子、水酸基または $C1 \sim C4$ のアルキル基を示す。 $R^3$ は水素原子、水酸基、 $C1 \sim C4$ のアルキル基、 $C1 \sim C4$ のハロアルキル基、 $C1 \sim C4$ のアルコキシ基、置換されていてもよいフェノキシ基、 $C1 \sim C4$ のハロアルコキシ基、 $C1 \sim C4$ のアルキルスルフェニル基、 $C1 \sim C4$ のアルキルスルフィニル基、 $C1 \sim C4$ のアルキルスルホニル基、置換されていてもよいアリール基またはヘテロアリール基を示す。 $R^5$ はポリフルオロアルキル基を示し、 $X$ は窒素原子またはハロゲン原子で置換された炭素原子を示す。 $n$ は0, 1または2を示す。)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01558

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C319/14, 323/03, C07D403/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C319/00, 323/00, C07D403/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 976737 A1 (Mitsubishi Chemical Co.), 02 February, 2000 (02.02.00), & JP 10-338676 A & WO 98/45274 A1	2-20, 23
X Y	Claude WAKSELMAN et al., "Reactions of bromotrifluoromethane and related halides: synthesis of trifluoromethyl sulfides from disulfides", J.Chem.Soc., Chem.Comm., 1991, No.15, pages 993 to 994	1 2-20
X Y	George G.I. MOORE, "Fluoroalkanesulfonyl chlorides", J. Org. Chem., 1979, Vol.44, No.10, pages 1708 to 1711	21, 22 23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 May, 2002 (21.05.02)

Date of mailing of the international search report

11 June, 2002 (11.06.02)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO2/01558

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C319/14, 323/03, C07D403/12

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C319/00, 323/00, C07D403/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP 976737 A1 (Mitsubishi Chemical Co.) 2000.02.02 & JP 10-338676 A & WO 98/45274 A1	2-20, 23
X Y	Claude WAKSELMAN et al., "Reactions of bromotrifluoromethane and related halides: synthesis of trifluoromethyl sulfides from disulfides", J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1991, No. 15, p. 993-994	1 2-20
X Y	George G. I. MOORE, "Fluoroalkanesulfonyl chlorides", J. Org. Chem., 1979, Vol. 44, No. 10, p. 1708-1711	21, 22 23

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.05.02

国際調査報告の発送日

1-1.06.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

前田 憲彦

4H

8318

電話番号 03-3581-1101 内線 3443